



(19.03.04)

REC'D 31 MARS 2004

WIPO

PC

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2003 A 000578

Invenzione Industriale



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

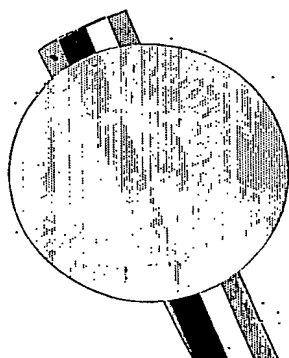
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

18 FEB. 2004

IL DIRIGENTE

Ing. DI CARLO



BEST AVAILABLE COPY

**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE. DEPOSITO RISERVE. ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO**



1) Denominazione	CLARIANT Life Science Molecules (ITALIA) Spa		codice	
Residenza	Origgio (VA)	codice		
2) Denominazione				
Residenza		codice		

cognome nome **PISTOLESI ROBERTO ED ALTRI** cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza **DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL**  
via **Galleria San Babila** n. **4** città **MILANO** cap **20122** (prov) **MI**

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

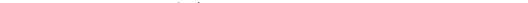
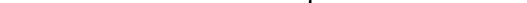

classe proposta (sez/cl/sci)      gruppo/sottogruppo      /     

PROCESSO ED INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI EMTRICITABINA.

SE ISTANZA: DATA  /  /  N° PROTOCOLLO 

1) <u>BERTOLINI Giorgio</u>	3) <u>DELEO Maurizio</u>
2) <u>VELATI Maurizio</u>	4) <u>FRIGERIO Marco</u>

Data	N° Protocollo
------	---------------

1)   

**G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione:**

#### H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Doc. 1) 12 ☐ PROV n. pag. 24 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni  
Doc. 2) 10 ☐ PROV n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)  
Doc. 3) 11 ☐ RIS ~~il presente documento non è necessario per la Dich. Sost.~~  
Doc. 4) 10 ☐ RIS designazione inventore .....  
Doc. 5) 10 ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) 10 ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) 10 nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro =Duecentonovantuno/80= 1111

COMPILATO IL 24/03/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)  **bio-CLARIANT Life Science Molecules (ITALIA) Spa**

CONTINUA SI/NO LST

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

**VERBALE DI DEPOSITO**

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000578

**Req. A.**

VENTIQUATTRO

MARZO

Il (i) richiedente(i) sopra indicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. \_\_\_\_\_

**01** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

**I. - ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE**

## IL DEPOSITANTE

**L'UFFICIALE ROGANTE**

M. CORTONESE



## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA **MI2003A 000578** REG. ADATA DI DEPOSITO **24/03/2003**

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

## D. TITOLO

**PROCESSO ED INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI EMTRICITABINA.**

## L. RIASSUNTO

Viene descritto un nuovo processo per la preparazione di Emtricitabina e, più in particolare, un processo per la preparazione di Emtricitabina caratterizzato dalla formazione ed isolamento di composti intermedi in forma salificata.

## M. DISEGNO



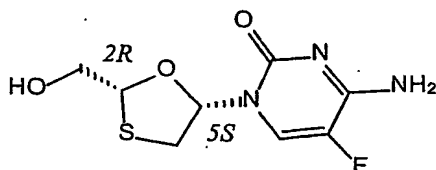
AP

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome CLARIANT Life Science Molecules (ITALIA) S.p.A. con sede a ORIGGIO (VA)

\*\*\*\*\*

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per la preparazione di Emtricitabina e, più in particolare, un processo per la preparazione di Emtricitabina caratterizzato dalla formazione ed isolamento di composti intermedi in forma salificata.

La Emtricitabina è un noto farmaco antivirale di formula



(Ia)

MI 2003A 000578

conosciuto anche con il nome commerciale di Coviracil<sup>®</sup> o FTC (Merck Index, Ed. 2001, n. 3597).

Il composto, come illustrato in figura Ia, è l'enantiomero *cis* avente configurazione assoluta 2*R*,5*S*, il cui nome chimico è 4-ammino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(idrossimetil)-1,3-ossatiolan-5-il]-2(1*H*)-pirimidin-2-one (CAS).

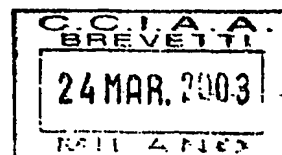
Gli altri isomeri ottici, ossia l'enantiomero *cis* 2*S*,5*R* (Ib) e gli enantiomeri trans 2*S*,5*S* (Ic) e 2*R*,5*R* (Id), sono dotati di attività terapeutica minore e

pertanto risultano essere di ridotto interesse applicativo.

In letteratura sono descritte diverse vie di sintesi della Emtricitabina.

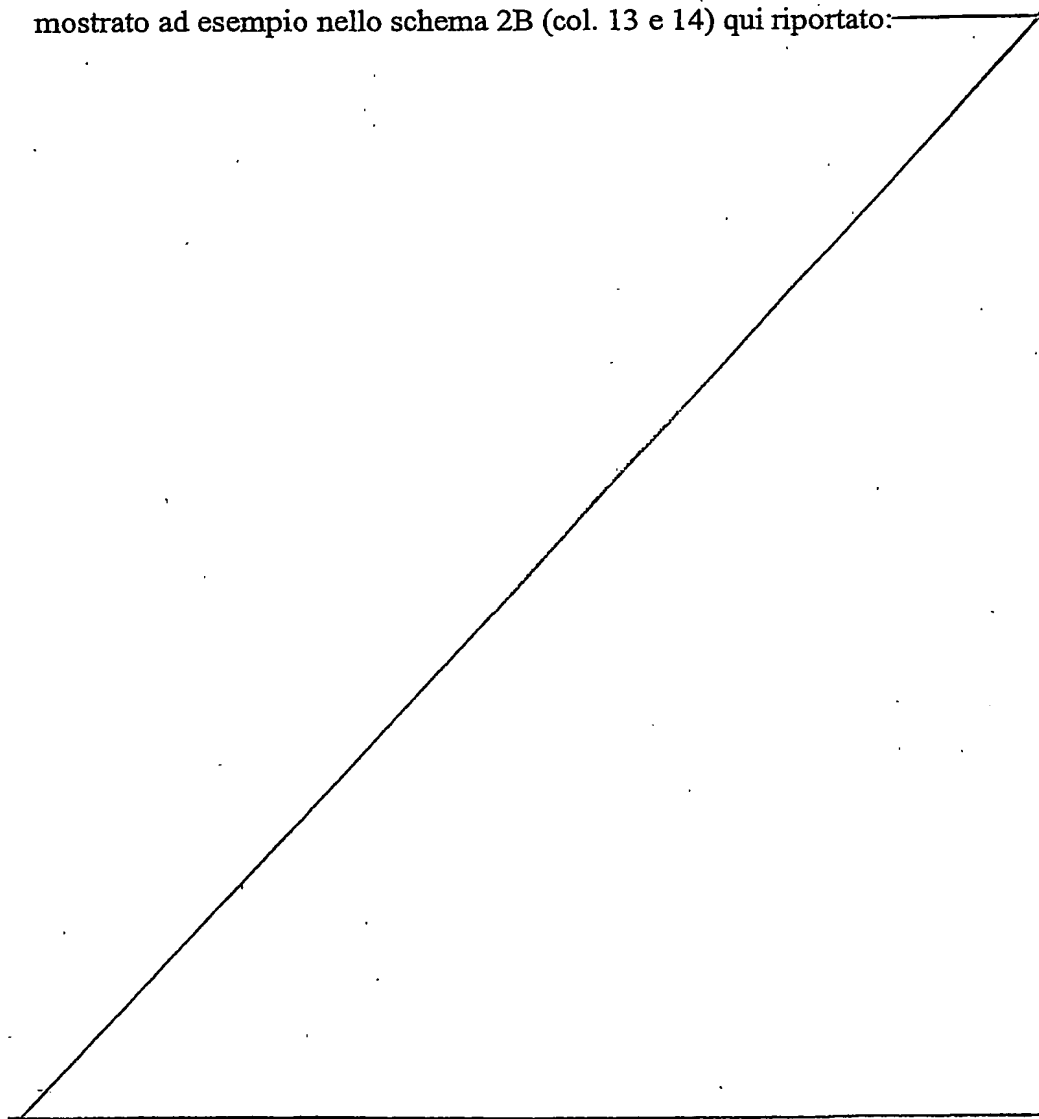
Ad esempio nella domanda di brevetto internazionale WO92/14743 (Emory University) viene preparata mediante reazioni classiche la miscela racemica di isomeri *cis* che per risoluzione, principalmente enzimatica, fornisce

l'enantiomero desiderato 2*R*,5*S*.

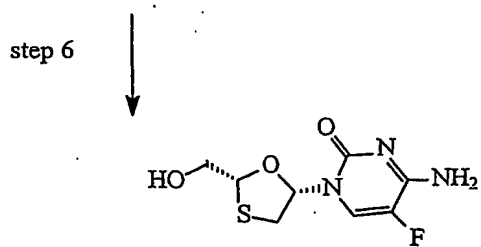
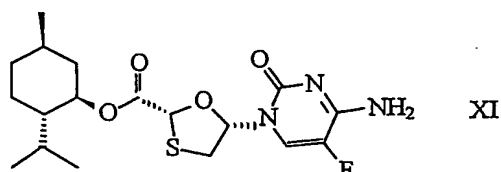
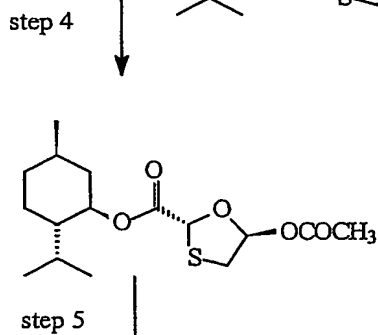
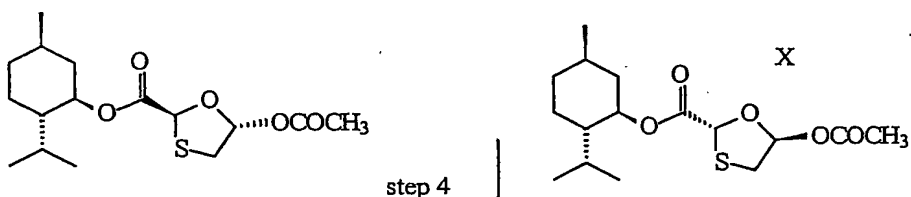
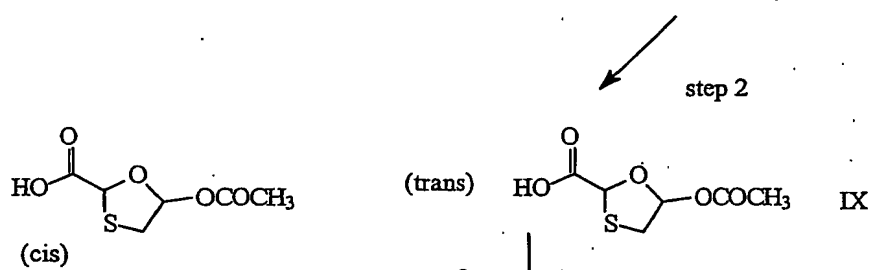
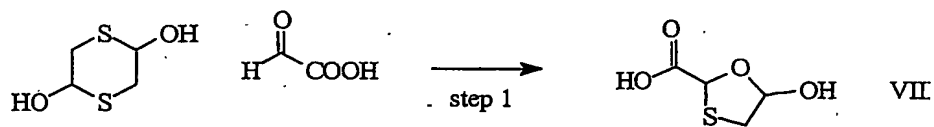


MP

Successivamente sono state sviluppate vie di sintesi stereoselettive che, mediante l'utilizzo di ausiliari chirali quali il mentolo, consentono di indurre la stereochimica desiderata e di ottenere direttamente la Emtricitabina come singolo enantiomero. Il brevetto statunitense 5 US5696254 (BioChem Pharma Inc.) illustra proprio questo tipo di approccio sintetico, applicato alla sintesi della Emtricitabina, come mostrato ad esempio nello schema 2B (col. 13 e 14) qui riportato:



Schema 2b



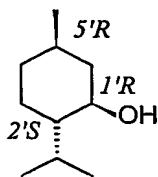
Emtricitabina

Ia

MP

In questo schema viene preparato l'ossatiolano *trans* (step 1, VIII), che acetilato (step 2, IX) e condensato con l-mentolo conduce alla miscela di diastereoisomeri intermedi (step 3, X). Il diastereoisomero desiderato viene isolato per cristallizzazione frazionata (step 4) ed accoppiato con la 5-fluorocitosina (III) sililata (step 5), fornendo il derivato XI (qui nel seguito indicato come XIa) che, infine, per rimozione riduttiva dell'ausiliare chirale (step 6), porta a Emtricitabina (col. 15-16 a destra, erroneamente raffigurata con inversione di configurazione in posizione 5 dell'ossatiolano).

L'ausiliare chirale impiegato è l-mentolo (II) i cui centri chirali hanno configurazione assoluta  $1'R, 2'S, 5'R$ , come qui illustrato:

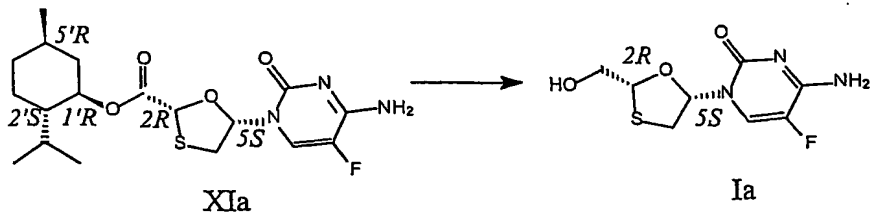


(II)



Tuttavia, nella parte sperimentale del brevetto, si osservano delle discrepanze relative alla stereochimica degli intermedi impiegati per l'ottenimento della Emtricitabina.

Infatti l'Esempio 21 (col.43) afferma correttamente che per preparare la Emtricitabina, la cui formula è chiaramente riportata all'inizio dell'esempio stesso, occorre effettuare la riduzione finale sul composto ( $1'R, 2'S, 5'R$ ) - mentil-5*S*-(5''-fluorocitosin-1-il)-1,3-ossatiolan-2*R*-carbossilato - ossia sull'intermedio XIa dello schema 2B di cui sopra - come qui di seguito illustrato:





AR

La correttezza stereochimica di questa sequenza, ossia l'uso di l-mentolo per indurre la chiralità desiderata corrispondente alla Emtricitabina, è stata da noi confermata sperimentalmente ed ulteriormente avvalorata da quanto descritto nel brevetto statunitense US6051709 (Glaxo), che verrà discusso  
5 più avanti.

Nella parte sperimentale del brevetto US5696254 (BioChem Pharma Inc.) non compare però la preparazione dell'intermedio XIa desiderato (avente chiralità 1'R,2'S,5'R sul mentolo e 2R,5S sull'ossatiolano), in quanto l'Esempio 18 porta al derivato XI invertito sull'ossatiolano (XIb,  
10 1'R,2'S,5'R - 2S,5R), quindi inadatto a fornire Emtricitabina, mentre l'Esempio 19 al derivato XI invertito sul mentolo (XIc, 1'S,2'R,5'S - 2R,5S).

Anche il brevetto US6051709 (Glaxo), sopra menzionato, descrive un processo stereoselettivo per la sintesi di *cis* nucleosidi, processo che si  
15 differenzia dal precedente essenzialmente per l'uso di gruppi uscenti (L) diversi dall'acetato - quali alogeno, ciano o solfonato - nella reazione di accoppiamento dell'intermedio X con la 5-fluorocitosina III attivata.

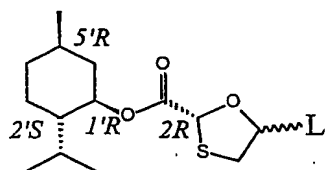
L'esemplificazione sperimentale del brevetto è però limitata alla preparazione dell'analogo non fluorurato della Emtricitabina, noto col  
20 nome di Lamivudina (Merck Index, Ed. 2001, n.5367), come illustrato nello schema 1, col. 9-10, senza alcuna indicazione sulle reali rese del processo. Nell'esempio 1 viene descritta la preparazione del 5-idrossi-ossatiolano desiderato per reazione di l-mentil gliossalato e ditiandiolo (parte a, col. 10), successiva formazione del cloroderivato (parte b, col.10) e sua  
25 reazione di accoppiamento con citosina sililata (ultimo paragrafo col. 10 -

MP

primo paragrafo col.11). Il prodotto risultante, precipitato dal mezzo di reazione, viene recuperato per semplice filtrazione, sottoposto a rimozione riduttiva dell'ausiliare chirale a dare la Lamivudina grezza, che viene purificata non per cristallizzazione diretta della base ma della forma salificata, in particolare del salicilato. E' evidente che con questa procedura si renderà necessario un ulteriore trattamento, in basi, per liberare la Lamivudina base dal suo sale.

Questa procedura, che nel caso della Lamivudina, non sembra presentare particolari difficoltà realizzative diventa del tutto inapplicabile se impiegata per preparare Emtricitabina.

Infatti abbiamo potuto verificare sperimentalmente che il prodotto XIa, risultante dalla reazione di accoppiamento della 5-fluorocitosina III attivata con l'opportuno acetato X (schema 2B del brevetto US5696254) o con il corrispondente analogo di formula



VII

avente un altro gruppo uscente (L) al posto dell'acetato (US6051709), non è affatto un solido filtrabile come nel caso della Lamivudina, ma un gel inseparabile dalle sue acque madri per semplice filtrazione e purificabile soltanto per cromatografia.

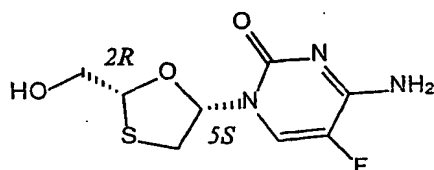
L'intera sintesi stereoselettiva sinora commentata, quando applicata alla Emtricitabina, diventa quindi di difficile realizzazione industriale a causa delle problematiche di isolamento e purificazione dell'intermedio chiave

XIa.

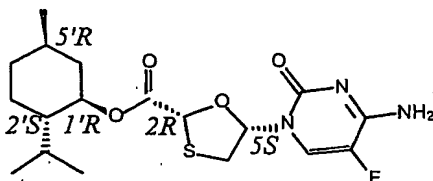
Abbiamo ora trovato un nuovo processo applicabile industrialmente per la preparazione stereoselettiva della Emtricitabina, che consente di ottenere il prodotto desiderato con buone rese e senza ricorrere all'impiego di tecniche

5 cromatografiche, particolarmente svantaggiose dal punto di vista pratico.

Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di Emtricitabina di formula



che comprende la reazione di salificazione del composto intermedio di formula



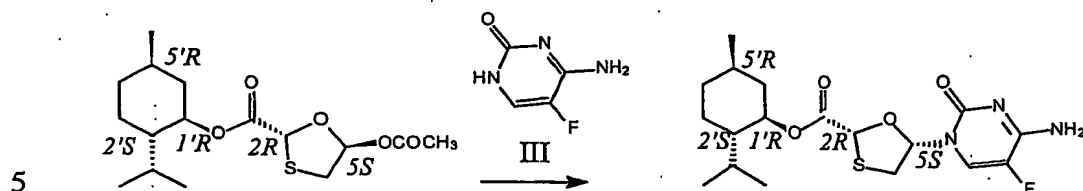
disciolto in un opportuno solvente, per trattamento con acidi organici, o inorganici a dare il corrispondente sale, insolubile o parzialmente insolubile in detto solvente, in forma solida facilmente isolabile. Tali sali non sono

Il composto intermedio di formula XIa può essere preparato applicando una delle metodiche precedentemente discusse, ad esempio per condensazione dell'intermedio X (acetato) con la 5-fluorocitosina III attivata, analogamente

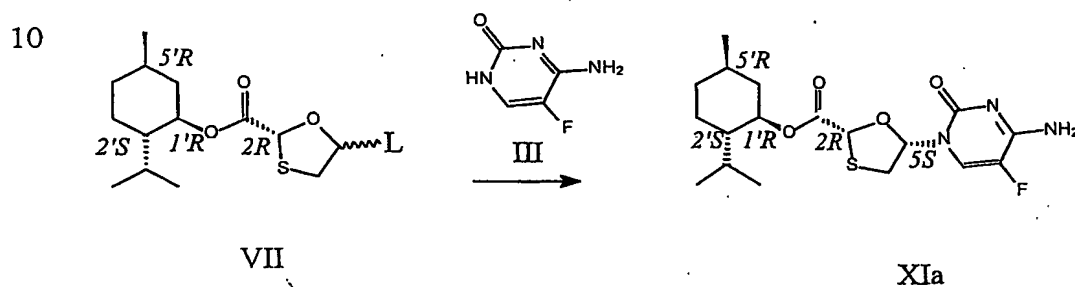
a quanto descritto in US5696254 (Esempi 18 e 19, in cui vengono preparati

16/8

gli intermedi XIb e XIc rispettivamente) e come qui di seguito illustrato:

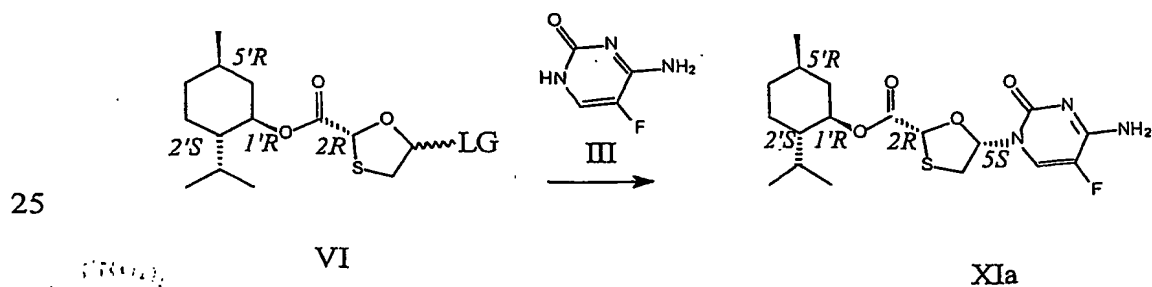


oppure secondo quanto mostrato in US6051709, mediante la stessa reazione di accoppiamento, dove invece dell'acetato vengono utilizzati altri gruppi uscenti L (VII):



15 In questo caso la stereochimica del carbonio in 5 dell'anello ossatiolanico del composto VII potrà differire a seconda del tipo di gruppo uscente e del meccanismo della reazione di sostituzione nucleofila, come ben noto al tecnico del ramo, e sarà scelta opportunamente per ottenere la corretta chiralità del composto XIa (5S).

20 La reazione di condensazione ora illustrata può pertanto essere genericamente rappresentata dal seguente schema:



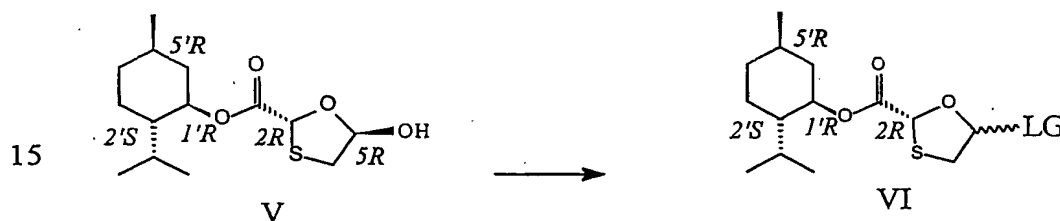
*rap*

nel quale il gruppo LG rappresenta un qualsiasi gruppo uscente, purchè idoneo a dare la reazione di condensazione in oggetto.

Preferibilmente LG viene scelto tra acetato, alogeno, ciano, alchilsolfonati - eventualmente alogenati- o arilsolfonati, quali ad esempio cloro, bromo;

5 iodio, metansolfonato, triflato, tosilato, benzensolfonato, ancor più preferibilmente tra cloro e acetato.

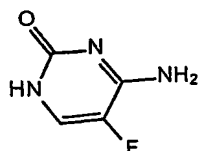
Il composto di formula VI può essere generalmente preparato come descritto nell'arte nota già citata oppure secondo reazioni classiche di conversione del gruppo OH dell'estere 2'S-isopropil-5'R-metil-1'R-  
10 cicloesile dell'acido (2R,5R)-5 idrossi-[1,3]-ossatiolan-2-carbossilico V (descritto in US6051709, esempio 1a), nell'opportuno gruppo uscente LG secondo lo schema



Nella reazione di condensazione sopra illustrata la 5-fluorocitosina III può essere attivata nelle condizioni descritte nei brevetti US5696254 e US6051709 oppure utilizzando altre condizioni sililanti, ad esempio per  
20 trattamento con trialchilsilialogenuri, quale trimetilsilicloruro, o con miscele di agenti sililanti in presenza di catalizzatori, quali ammonio solfato, e condensata con l'intermedio VI opportuno a dare il composto desiderato XIa.

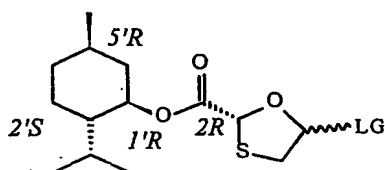
Costituisce pertanto un altro oggetto della presente invenzione un processo  
25 per la preparazione di Emtricitabina, caratterizzato dalla formazione del

sale sopra descritto, che comprende ulteriormente la reazione di condensazione tra 5-fluorocitosina di formula



(III)

opportunamente attivata, e il composto di formula



(VI)

in cui LG rappresenta un gruppo uscente scelto tra acetato, alogeno, ciano, alchilsolfonati - eventualmente alogenati- o arilsolfonati, a dare il composto di formula XIa.

Abbiamo verificato sperimentalmente che, indipendentemente dalla via di preparazione, il composto XIa non si separa dal mezzo di reazione, nè per aggiunta di esano, come avviene invece nel caso dell'analogo non fluorurato (Esempio 1, col. 11, linee 9-11, ), nè per centrifugazione, come per i diastereoisomeri XIb e XIc (esempi 1 e 19, US5696254), ma piuttosto si presenta sotto forma di gel non filtrabile.

Secondo la presente invenzione detto intermedio XIa grezzo, ottenuto dopo lavorazione della miscela di reazione in condizioni classiche, viene sciolto in un adatto solvente e sottoposto a salificazione, per dare un sale insolubile o parzialmente insolubile del composto XIa in forma solida facilmente isolabile.

Per forma solida facilmente isolabile si intende un solido, amorfo o

cristallino, preferibilmente cristallino, che si separa nettamente dalla miscela di reazione senza inglobare significative quantità di solvente o di impurezze e che sia poi agevolmente isolabile per filtrazione o con tecniche comparabili comuni.

- 5 Il solvente impiegato nella reazione di salificazione deve essere in grado di sciogliere facilmente l'intermedio XIa e non il suo sale, sale che generalmente precipita spontaneamente dal mezzo.

Solventi adatti sono generalmente alcoli, quali metanolo, etanolo e isopropanolo, idrocarburi, quali toluene, esteri, quali etile acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato e isobutil acetato ed eteri, quali tetraidrofurano, diossano, solventi clorurati quali metilene cloruro, o miscele di questi, preferibilmente alcoli, esteri o eteri o miscele di questi, ancor più preferibilmente metanolo, isopropanolo ed etile acetato.

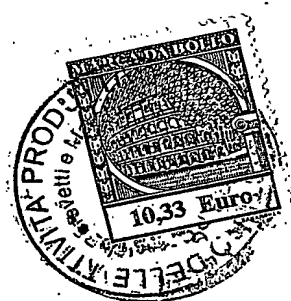
- 15 Acidi utilizzabili sono in generale gli acidi organici, come gli acidi mono- o policarbossilici o acidi solfonici, e inorganici purchè in grado di salificare il gruppo amminico del composto XIa, quali ad esempio l'acido fumarico, maleico, lattico, salicilico, succinico, glicolico, tartarico, acetico, citrico, formico, benzoico, malonico, ossalico, cloridrico, bromidrico, solforico, nitrico, perclorico, fosforico, p-toluensolfonico, metansolfonico, 2-naftalensolfonico, benzensolfonico, 4-clorobenzensolfonico, preferibilmente l'acido ossalico, succinico, maleico, metansolfonico, 4-clorobenzensolfonico e cloridrico, ancor più preferibilmente l'acido ossalico.

- 20 La quantità di acido impiegato è perlomeno pari alla quantità  
25 stechiometrica.

La precipitazione del sale del composto XIa può eventualmente essere favorita mediante tecniche convenzionali quali raffreddamento della soluzione, innesco per aggiunta di cristalli dello stesso sale, o altre metodologie ben note al tecnico dell'arte.

- 5 Il sale del composto di formula XIa precipitato viene generalmente recuperato per filtrazione, centrifugazione o decantazione, preferibilmente per filtrazione, anche se possono essere ugualmente utilizzate altre metodiche tradizionali note al tecnico del ramo.

- 10 La filtrazione viene realizzata con mezzi di filtrazione classici quali filtri pressa, filtri statici, centrifughe e altre tecniche industriali standard di filtrazione.



- Il sale del composto XIa con detti acidi organici o inorganici, costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione. Detto sale può essere ottenuto per salificazione del composto XIa con acido fumarico, maleico, lattico, salicilico, succinico, glicolico, tartarico, acetico, citrico, formico, benzoico, malonico, ossalico, cloridrico, bromidrico, solforico, nitrico, perclorico, fosforico, p-toluensolfonico, metansolfonico, 2-naftalensolfonico, benzensolfonico, 4-clorobenzensolfonico, preferibilmente con acido ossalico, succinico, maleico, metansolfonico, 4-clorobenzensolfonico e
- 15
- 20 cloridrico, ancor più preferibilmente con acido ossalico.

Il sale del composto XIa isolato come precedentemente descritto può essere ulteriormente purificato, ad esempio per cristallizzazione o sottoposto ad un classico trattamento basico per fornire il composto XIa come base libera o, preferibilmente, utilizzato direttamente nella reazione successiva.

- 25 Il composto XIa così ottenuto presenta generalmente una purezza molto

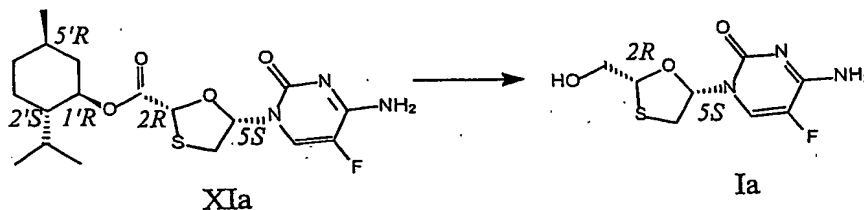


elevata che si traduce in un ulteriore vantaggio della presente invenzione rispetto ai processi dell'arte nota.

Infatti usando l'intermedio XIa del presente processo nel successivo passaggio riduttivo, è possibile arrivare ad Emtricitabina Ia di una purezza tale da consentire la cristallizzazione diretta della stessa, come base libera, evitando quindi di compiere i passaggi di salificazione / cristallizzazione / liberazione della base – come descritto per la Lamivudina in US6051709 – o addirittura di dover purificare la Emtricitabina base per cromatografia, come accade in US5696254 (Esempio 21).

Quest'ultimo aspetto del processo dell'invenzione è particolarmente vantaggioso se si considera che lo sblocco finale del sale di Emtricitabina suggerito dall'arte può causare la formazione di sali organici o inorganici difficilmente allontanabili, quali ad esempio trietilammina cloridrato, che possono poi contaminare il principio attivo. In tale evenienza, trattandosi di un prodotto medicinale, si dovrà quindi procedere ad ulteriori passaggi di purificazione per garantire l'elevato standard di purezza richiesto, con tutti gli svantaggi operativi ed economici immaginabili.

Nel presente processo invece la Emtricitabina Ia ottenuta dalla seguente reazione riduttiva



viene isolata come grezzo, nelle condizioni classiche di lavorazione delle

RP

reazione riduttive di questo tipo, e successivamente cristallizzata da solventi opportuni tipo cloruro di metilene, alcoli quali isopropanolo o da esteri quali etile acetato, isopropilacetato o miscele di queste come metanolo e isopropilacetato, preferibilmente miscela metanolo e isopropilacetato, fornendo così direttamente Emtricitabina ad elevata purezza e con buone rese.

Questa reazione di riduzione finale può essere effettuata ad esempio come descritto in US5696254 (Esempio 21) oppure in US6051709 (esempio 1c) o in condizioni analoghe note al tecnico del ramo.

- 10 Nella presente invenzione detta riduzione viene preferibilmente effettuata liberando in situ la base del composto XIa dal suo sale isolato (reazione one pot) mediante trattamento basico convenzionale.

- E' evidente all'esperto del ramo che il processo oggetto della presente invenzione, in tutte le sue varianti, sarà ugualmente applicabile anche alla preparazione dell'altro isomero *cis* della Emtricitabina, ossia del composto Ib (2*S*,5*R*). In tal caso la reazione di salificazione verrà effettuata sull'intermedio chiave di formula XI*d*, a sua volta ottenibile mediante le medesime reazioni precedentemente discusse per la preparazione di Emtricitabina, ove però l'ausiliare chirale sarà rappresentato da d-mentolo.

- 20 In una forma preferita di realizzazione del presente processo il composto V (acido (2*R*,5*R*)-5-idrossi-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere) viene convertito nel corrispondente cloroderivato (VI, LG=Cl) e posto a reagire con 5-fluorocitosina (III) sililata fino a completamento della reazione di condensazione.

- 25 Alternativamente il composto X (acido (2*R*,5*S*)-5-acetossi-[1,3]ossatiolano-

RR

2-carbossilico 2*S*-isopropil-5*R*-metil-1*R*-cicloesilestere) viene posto a reagire con 5-fluorocitosina (III) sililata in presenza di acidi di Lewis fino a completamento della reazione di condensazione.

5 Il prodotto grezzo (XIa) ottenuto dopo lavorazione della reazione, è sciolto in metanolo e salificato con acido ossalico. Il composto XIa ossalato viene separato per filtrazione, e impiegato tal quale nella successiva reazione di riduzione con sodio boridruro. Dopo lavorazione della reazione si ottiene un grezzo che, per cristallizzazione da metanolo / isopropilacetato, fornisce direttamente Emtricitabina (Ia).

10 Per meglio illustrare la presente invenzione verranno ora fornite alcune esemplificazioni pratiche.

#### Parte sperimentale

##### Esempio 1

15 Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2*H*-pirimidin-1-il)-[1,3]-ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere ossalato

A. Cloruro di tionile (24.5 g) fu aggiunto lentamente a circa 8°C ad una soluzione di Acido (2*R*,5*R*)-5-idrossi-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere (V) (50 g) e acido metansolfonico (0.2 ml) in cloruro di metilene (500 ml) e dimetilformammide (15 ml).

La miscela di reazione fu agitata a 15°C per circa 4 ore, quindi una porzione di cloruro di metilene (circa 350 ml) fu distillata via sotto vuoto. Altro cloruro di metilene (150 ml) fu aggiunto e parte di esso fu evaporato sotto vuoto (circa 50 ml).

25 B. In un altro pallone una miscela di 5-Fluorocitosina (20 g),

esametildisilazano (43 ml) e acido metansolfonico (0.2 ml) in toluene (75 ml) furono scaldati a ricadere per circa 3 ore. Quindi la miscela di reazione fu distillata sotto vuoto sino a residuo, quindi cloruro di metilene (circa 100 ml) fu aggiunto e rievaporato sotto vuoto. Il residuo fu quindi ridisciolti in  
5 cloruro di metilene (250 ml) e trietil ammina (28 ml) fu gocciolata a 20-25°C. Questa miscela di 5-Fluorocitosina sililata fu scaldata a ricadere e la soluzione preparata al punto A fu gocciolata lentamente in circa 2-3 ore mantenendo il riflusso. La miscela di reazione così ottenuta fu scaldata a ricadere per circa 18 ore quindi raffreddata a 20-25°C e acqua (150 ml) fu  
10 aggiunta.

La fase acquosa fu separata e la fase organica fu lavata 5 volte con acqua acidula (5x150 ml) quindi con acqua (150 ml). Il solvente fu evaporato sotto vuoto, il residuo sciolto in metanolo (220 ml) e acido ossalico diidrato (20 g) fu aggiunto alla soluzione. La sospensione così ottenuta fu agitata a  
15 20-25°C per 3 ore, quindi il solido fu filtrato, lavato con metanolo (30 ml) e seccato ottenendo 31.5 g di Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2*H*-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere ossalato (p.f. 152-153°C).

In modo analogo sono stati preparati anche i seguenti sali:

20 Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2*H*-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere maleato (p.f. 155-156°C).

Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2*H*-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere succinato  
25 (p.f. 196-197°C).



RA

Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2H-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere metansolfonato (p.f. 183-184°C).

5 Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2H-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere 4-clorobenzensolfonato (p.f. 212-213°C).

Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2H-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere cloridrato (p.f. 208-209°C).

10 (2*R*,5*S*)-4-amino-5-fluoro-1-(2-idrossimetil-[1,3]ossatiolan-5-il)-1H-pirimidin-2-one (Emtricitabina)

Acido (2*R*,5*S*)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2H-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'*S*-isopropil-5'*R*-metil-1'*R*-cicloesilestere ossalato (31.5 g) fu sospeso in una miscela di tetraidrofurano (140 ml),  
15 metanolo (28 ml) e acqua (46.6 g). Potassio bicarbonato (6.5 g) e potassio idrogenofosfato (14 g) furono aggiunti. La sospensione fu raffreddata a 0-5°C e una soluzione di sodioboroidruro (11.2 g) e sodio idrossido 30 % (1.1 ml) in acqua (112 ml) fu aggiunta lentamente in circa 2-3 ore. La miscela di reazione fu quindi agitata a 20-25°C per 1 ora. Il pH fu quindi portato a 4.0  
20 con acido cloridrico 37% quindi i solventi organici furono evaporati sotto vuoto. La fase acquosa rimasta fu estratta tre volte con toluene (3x70 ml) quindi il pH della soluzione acquosa fu portato a 7.3-7.4 con sodio idrossido 30% l'acqua fu evaporata sotto vuoto. Il residuo fu ripreso con Isopropanolo (100 ml) ed evaporato sotto vuoto, quindi ripreso con altro  
25 Isopropanolo (200 ml). I sali inorganici furono filtrati via ed il filtrato fu

118

evaporato sotto vuoto. Il prodotto grezzo fu sciolto in Metanolo (15 ml) e fatto cristallizzare per aggiunta di isopropilacetato (35 ml). La sospensione fu agitata per una notte a 20°C, il solido fu filtrato e seccato dando 5 g di Emtricitabina.

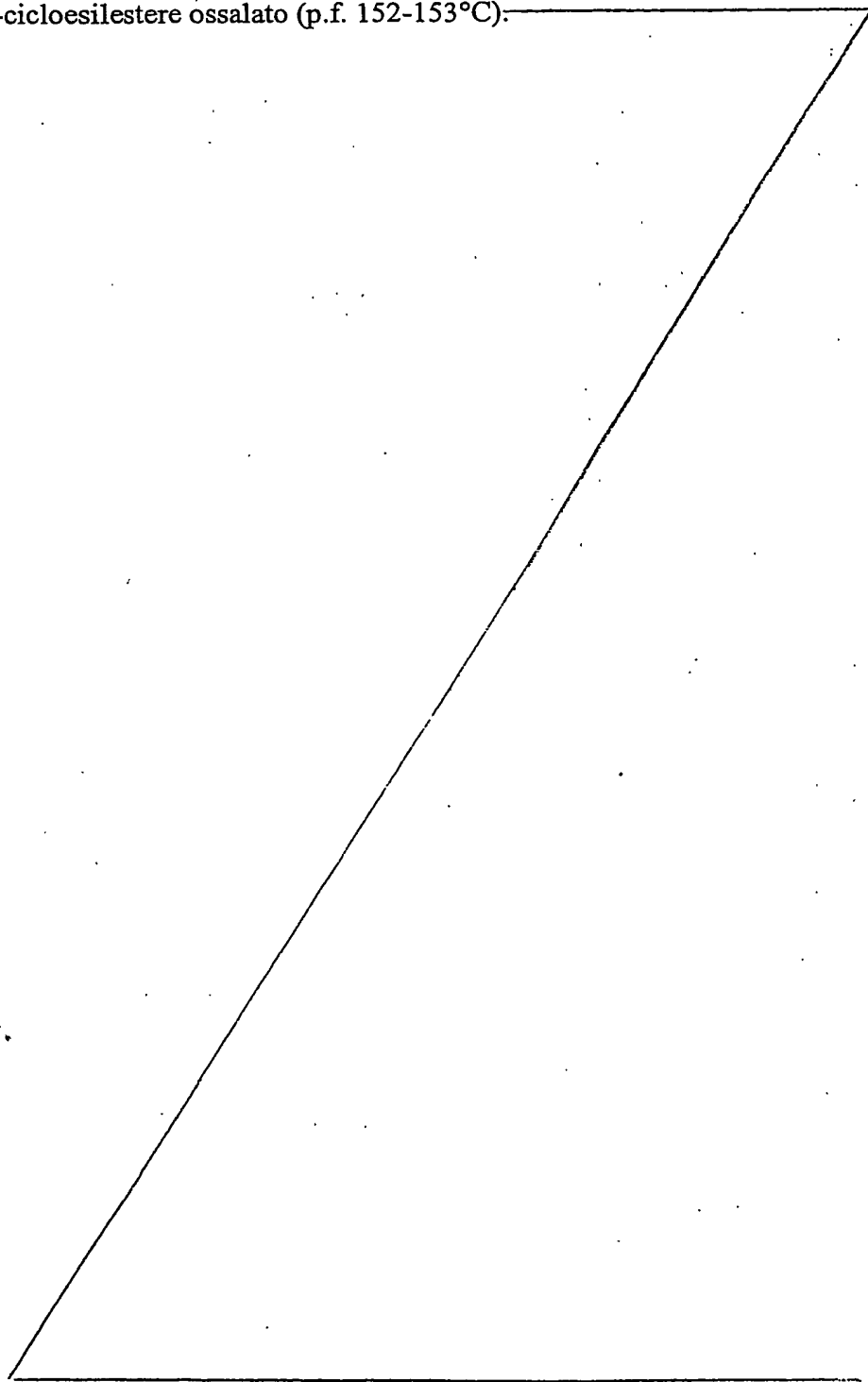
## 5 Esempio 2

Acido (2R,5S)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2H-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'S-isopropil-5'R-metil-1'R-cicloesilestere ossalato

Una miscela di 5-Fluorocitosina (3.8 g), esametildisilazano (8.1 ml) e acido metansolfonico (0.02 ml) in toluene (27 ml) furono scaldati a ricadere per circa 3 ore. Quindi la miscela di reazione fu distillata sotto vuoto sino a residuo, quindi cloruro di metilene (circa 15 ml) fu aggiunto e rievaporato sotto vuoto. Il residuo fu quindi ridisciolto in cloruro di metilene (30 ml) e una soluzione acido (2R,5S)-5-acetossi-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2S-isopropil-5R-metil-1R-cicloesilestere (12.1 g) in cloruro di metilene (30 ml) fu aggiunta. Trimetiliiodosilano (5.3 ml) fu aggiunto lentamente e la miscela di reazione fu agitata a temperatura ambiente per circa 2 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene (400 ml) e la fase acquosa fu lavata con una soluzione satura di sodio metabisolfito (100 ml) quindi con acqua (100 ml) e con una soluzione satura di cloruro di sodio (100 ml).

La fase organica fu evaporata ed il residuo sciolto in metanolo (100 ml) e acido ossalico diidrato (4.7 g) fu aggiunto. La sospensione così ottenuta fu agitata a 20-25°C per 3 ore, quindi il solido fu filtrato, lavato con metanolo (10 ml) e seccato ottenendo 9.2 g di Acido (2R,5S)-5-(4-amino-5-fluoro-2-osso-2H-pirimidin-1-il)-[1,3]ossatiolano-2-carbossilico 2'S-isopropil-5'R-

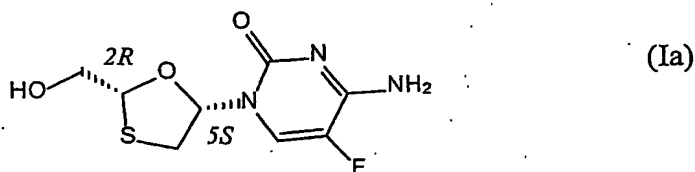
metil-1 'R-cicloesilestere ossalato (p.f. 152-153°C).



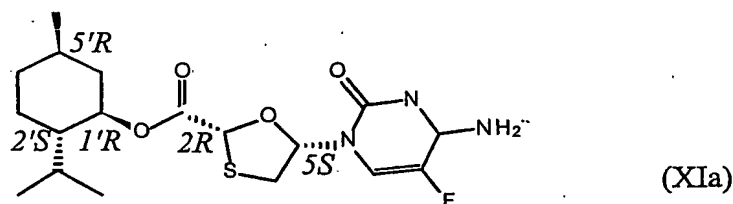
fap

## RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la preparazione di Emtricitabina di formula



che comprende la reazione di salificazione del composto intermedio di formula



15 disciolto in un opportuno solvente, per trattamento con acidi organici o inorganici a dare il corrispondente sale.

2. Il processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che il composto intermedio di formula XIa è disciolto in un opportuno solvente per trattamento con acidi organici o inorganici a dare il corrispondente sale in forma solida facilmente isolabile.

20 3. Il processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che il solvente è scelto tra alcoli, idrocarburi, esteri, eteri, solventi clorurati, o loro miscele.

4. Il processo secondo la rivendicazione 3 caratterizzato dal fatto che il solvente è scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo, toluene, etile acetato, propil acetato, isopropil acetato, butil acetato, isobutil acetato,

25



MP

tetraidrofurano, diossano, metilene cloruro, o loro miscele, preferibilmente tra metanolo, isopropanolo, etile acetato o loro miscele.

5. Il processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto acido è scelto tra acido fumarico, maleico, lattico, salicilico, succinico, glicolico, tartarico, acetico, citrico, formico, benzoico, malonico, ossalico, cloridrico, bromidrico, solforico, nitrico, perclorico, fosforico, p-toluensolfonico, metansolfonico, 2-naftalensolfonico, benzensolfonico e 4-clorobenzensolfonico.

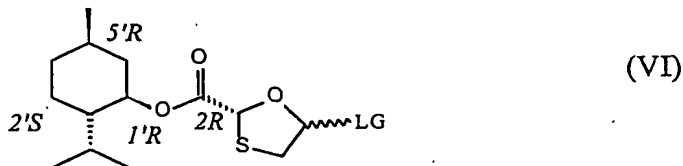
6. Il processo secondo la rivendicazione 5 caratterizzato dal fatto che detto acido è scelto tra acido ossalico, succinico, maleico, metansolfonico, 4-clorobenzensolfonico e cloridrico, essendo preferibilmente acido ossalico.

7. Il processo secondo la rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che detto sale viene isolato per filtrazione.

8. Il processo secondo la rivendicazione 1 che comprende ulteriormente la reazione di condensazione tra 5-fluorocitosina di formula



opportunamente attivata, e il composto di formula



in cui LG rappresenta un gruppo uscente scelto tra acetato, alogeno, ciano,

MP

alchilsolfonati - eventualmente alogenati- o arilsolfonati, a dare il composto di formula XIa.

9. Il processo secondo la rivendicazione 8 in cui LG rappresenta un gruppo uscente scelto tra acetato, cloro, bromo, iodio, metansolfonato, triflato, tosilato, benzensolfonato, preferibilmente tra cloro e acetato.

10. Il processo secondo le rivendicazioni 1 o 8 che comprende ulteriormente la reazione di riduzione del composto XIa a dare Emtricitabina (Ia).

11. Il processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che detta reazione di riduzione viene effettuata liberando in situ la base del composto XIa dal suo sale isolato mediante trattamento basico.

12. Un sale del composto XIa con acidi organici o inorganici in grado di salificare detto composto XIa.

13. Un sale secondo la rivendicazione 12 in cui detto acido organico è scelto tra acido fumarico, maleico, lattico, salicilico, succinico, glicolico, tartarico, acetico, citrico, formico, benzoico, malonico, ossalico, p-toluensolfonico, metansolfonico, 2-naftalensolfonico, benzensolfonico, 4-clorobenzensolfonico.

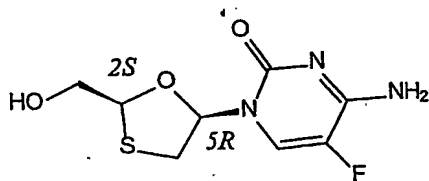
14. Un sale secondo la rivendicazione 13 in cui detto acido organico è acido ossalico.

15. Un sale secondo la rivendicazione 12 in cui detto acido inorganico è scelto tra acido cloridrico, bromidrico, solforico, nitrico, perclorico e fosforico, preferibilmente acido cloridrico.

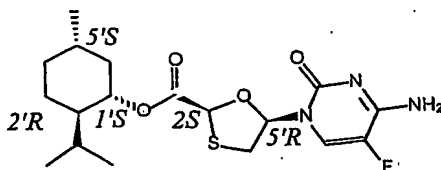
16. Uso di un sale del composto XIa, secondo le rivendicazioni da 12 a 15 come intermedi per la preparazione di Emtricitabina (Ia).

17. Un processo per la preparazione del composto di formula

(Ib)



5 che comprende la reazione di salificazione del composto intermedio di formula



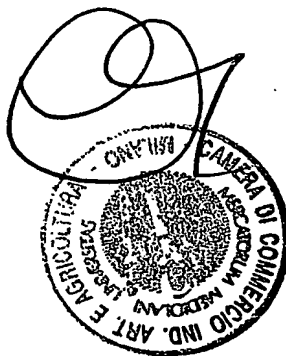
(XIId)

10

disciolto in un opportuno solvente, per trattamento con acidi organici o inorganici a dare il corrispondente sale, insolubile in detto solvente, in forma solida facilmente isolabile.

Il Mandatario

15 Dott. Roberto Pistolesi  
della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL  
(Istr. albo No.853/BM)



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**